

**UNIVERSIDAD PRIVADA ANTENOR ORREGO  
FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA  
HUMANA**



**VALOR DEL MARCADOR TUMORAL CA 125  
COMO PREDICTOR DE CITOREDUCCIÓN  
OPTIMA EN CÁNCER DE OVARIO EN EL  
INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES  
NEOPLÁSICAS**

**Proyecto de Tesis para obtener el Título de Médico Cirujano**

**AUTOR : ERICK GIULIANO GUILLÉN PAREDES**

**ASESOR : DR. JUAN LUIS OLORTEGUI RISCO**

**Trujillo-Perú  
2014**

**MIEMBROS DEL JURADO:**

---

**DR. OLORTEGUI ACOSTA, WALTER**  
**PRESIDENTE**

---

**DR. BRAVO BURGOS, YUL**  
**SECRETARIO**

---

**DR. HASHIMOTO PACHECO, HUMBERTO**  
**VOCAL**

**ASESOR:**

**DR. JUAN LUIS OLORTEGUI RISCO**

## **DEDICATORIA**

A Dios por las bendiciones brindadas.  
Fuente de inspiración como servidor al  
prójimo

A mis padres , Santos y Francisca , por  
haberme apoyado en los logros y  
dificultades que se me presentaron durante  
esta carrera y por sobre todo por ser  
ejemplos de vida para mí.

A mi querida hermana Karen por su  
apoyo incondicional y amor, al haber  
soportado mi difícil carácter todos estos  
años.

A mis amigos y mejores amigos por  
siempre estar demostrando día tras día la  
verdadera amistad y siempre apoyarme en  
todo y acompañarme en momentos buenos  
y malos durante mi vida y mi vida  
universitaria

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios por la fortaleza y bendiciones que derrama sobre mi vida cada día, porque sé que con El todo es posible.

Agradezco a mi padre Santos Guillén por siempre confiar en mí, y por el inmenso amor que me tiene.

Agradezco a mi madre, Francisca Paredes por ser como es, por ser mi amiga, mi aliento y mi fuente principal de ejemplo y admiración

Agradezco a todos los docentes que me ayudaron en mi formación profesional y personal en especial a mi asesor, el Doctor Juan Luis Olortegui Risco por brindarme su orientación y apoyo.

A todo el personal del IREN por brindarme su apoyo y cariño tanto en momentos difíciles que viví durante mi tiempo de enfermedad como posteriormente a este.

## TABLA DE CONTENIDOS

PÁGINAS PRELIMINARES

PORTADA

PÁGINA DE DEDICATORIA

PÁGINA DE AGRADECIMIENTOS

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN .....	1
ABSTRACT.....	2
I. INTRODUCCIÓN .....	3
II. MATERIAL Y MÉTODOS.....	11
III. RESULTADOS .....	18
IV. DISCUSIÓN .....	29
V. CONCLUSIONES .....	35
VI. RECOMENDACIONES.....	36
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	37
ANEXOS .....	40

## RESUMEN

**OBJETIVO:** Demostrar si el Ca 125 tiene valor como predictor de citoreducción óptima en cáncer de ovario en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

**MATERIAL Y MÉTODOS:** Estudio de pruebas diagnósticas, retrospectivo, observacional, en 64 pacientes con cáncer de ovario. Se calculó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo para determinar aquel que ofreciera mayor validez predictiva de citoreducción óptima. Se aplicó el test de chi cuadrado y curva ROC.

**RESULTADOS:** El mejor punto de corte del Ca 125 fue 500 UI/dl correspondiéndole una sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de 63%, 91%, 87%, 71%; respectivamente. La curva ROC fue de 0.85.

**CONCLUSIONES:** El punto de corte de 500 del Ca 125 ofrece el mejor perfil predictivo con una gran significancia estadística para citoreducción óptima. La curva ROC calculada le confiere exactitud intermedia.

**PALABRAS CLAVES:** Ca 125, citoreducción óptima, valor predictivo.

## **ABSTRACT**

**OBJETIVE:** Determine the ability of Ca 125 to predict optimal citoreduction in ovarian cancer at Regional Institute Neoplastic Diseases.

**MATERIAL AND METHODS:** Retrospective, observational, diagnosis test study to aplicate in 64patientst with ovarian cancer. We calculated the sensivity, specificity, positive and negative predictive value to optimal citoreduction. We calculated the chi square test and the area under the curve.

**RESULTS:** The best cut off value to Ca 125 was 500 UL/dl and sensibility, specificity, positive and negative predictive value was 63%, 91%, 87%, 71% respectively. The ROC curve were 0.85.

**CONCLUSIONS:** The best cut off value Ca 125 was 500 UI/dl and this offers the better predictive value with a great estadistical significance to optimal citoreduction. The under the curve area offer an intermedium degree of exactitude.

**KEYWORDS:** Ca 125, optimal citoreduction, predictive value.



## I.- INTRODUCCIÓN

### 1. Marco teórico:

Entre los cánceres del tracto genital femenino, el de ovario es el tercero en frecuencia por detrás del cáncer de cérvix y de endometrio, pero es responsable de casi la mitad de las muertes por cáncer genital, debido a la dificultad para el diagnóstico precoz. El ovario puede originar tumores histológicamente muy diferentes y siempre ha sido un problema su clasificación porque la patogenia está menos clara que en otros tumores<sup>1</sup>.

Los tumores ováricos constituyen el tercer grupo de tumores en la mujer. Aproximadamente 1 de cada 10 féminas lo tendrá a lo largo de la vida, la mayoría de las cuales requerirá de una evaluación quirúrgica. Estos se presentan desde edades tempranas hasta avanzadas. La experiencia clínica revela la alta incidencia en la etapa del climaterio, comprendida entre los 35 y 65 años de edad. Su incidencia ha aumentado en las últimas décadas, pero su evolución silente entorpece el diagnóstico temprano, lo que hace que en más de 60 % de los casos se diagnostique en etapa avanzada. Es más frecuente en países desarrollados que en vías de desarrollo<sup>2</sup>.

Por lo general, los síntomas que más refieren las pacientes incluyen cierto malestar abdominal, seguido de distensión abdominal, a causa de la presencia de ascitis o una masa tumoral que paulatinamente aumenta de tamaño, así como también síntomas gastrointestinales (como náuseas, dispepsias, saciedad precoz y constipación); los urinarios son menos frecuentes, al igual que la metrorragia. Estos síntomas tardíos ocurren con más frecuencia en mujeres premenopáusicas. Es difícil de diagnosticar en etapas tempranas, pues las manifestaciones clínicas son escasas y fácilmente se confunden con las de otras afecciones, además, no es fácil crear un sistema de detección precoz (tamizaje)<sup>3</sup>.

La diseminación peritoneal o siembra peritoneal es la forma más común. Ha sido clásicamente una enfermedad de difusión serosa, que afecta a todas las superficie peritoneales y raramente invade a los órganos. La diseminación directa o por contigüidad se produce al romper la cápsula, lo cual puede provocar daño locorregional a todas las estructuras vecinas y afecta generalmente a las serosas de estos órganos; la linfática, altera con más frecuencia los ganglios paraórticos. La obstrucción tumoral del drenaje linfático diafragmático contribuye a la aparición de ascitis. Por su parte, la diseminación hematógena del cáncer de ovario es excepcional, se presenta en fase tardía y afecta fundamentalmente hígado, hueso y pulmón<sup>4</sup>.

El advenimiento de la ecografía y su uso habitual, ha hecho que el diagnóstico de estos tumores sea aún más frecuente. Mediante este se pueden detectar lesiones en la fase asintomática, así como visualizar las masas anexiales y las características que sugieren benignidad o malignidad, con una fiabilidad de 70 a 90 %, para lo cual se requiere de complementación de las sondas abdominal y vaginal. La vía vaginal puede demostrar lesiones menores de 3 cm, pero presenta la desventaja de poseer un campo de visión limitado, solo hasta 10 cm de la cúpula vaginal; por su parte, la vía abdominal visualiza mejor la lesión que se ubica por encima del lecho vesical, más allá de 10 cm. La utilización del Doppler por vía transvaginal, permite hacer una valoración del flujo vascular y proporciona información adicional sobre el potencial de malignidad de las masas anexiales. La tomografía axial computarizada abdominal y la resonancia magnética; también posibilitan determinar las alteraciones de órganos y vísceras de la cavidad abdominal, así como del retroperitoneo<sup>5</sup>.

El tratamiento inicial en esta neoplasia tanto para fines de diagnóstico, estadificación y tratamiento es la Cirugía Estadificadora Citorreductora, como se ha mencionado previamente debe ser realizada por un especialista en oncología, requiere realizarse: incisión media supra e infraumbilical, inspección y palpación meticulosa de cavidad abdominal, aspirado de líquido

de ascitis o lavado peritoneal, protección de bordes de incisión, estudio transoperatorio del tumor para determinar la estirpe y hacer diagnóstico, omentectomía infra cólica, pan histerectomía, biopsia de serosas, linfadenectomía pélvica, muestreo ganglionar paraaórtico apendicetomía solo en histología mucinosa o cuando exista afección de la misma. El volumen de la enfermedad residual posterior a la laparotomía exploradora y citorreductora influye en la supervivencia; en el momento actual se considera una citorreducción óptima cuando hay ausencia de enfermedad residual macroscópica posterior a la cirugía<sup>6,7</sup>.

Desde que el Dr. Bast identificara la molécula mucinosa CA125/ MUC16 utilizando anticuerpos monoclonales murinos, en pacientes con cistadenocarcinoma seroso del ovario, el antígeno sérico CA125 se ha convertido en el principal marcador tumoral del cáncer epitelial de ovario. La molécula CA125 es una glicoproteína de alto peso molecular que estructuralmente se compone de un dominio pequeño transmembranal y un dominio glicosilado mayor, de localización extracelular. El límite normal de CA125 se designó arbitrariamente en 35 U/MI<sup>8</sup>.

Es importante señalar que los valores de CA 125 pueden ser afectados por ciertos factores como el envejecimiento y la menopausia, en donde dichos valores tienden a disminuir. Además, estos pueden variar de un 20% a 50% en mujeres postmenopaúsicas de diferentes razas, observándose los valores más altos en mujeres caucásicas. Otras variaciones pueden tener relación con la fase folicular del ciclo menstrual, el embarazo y el estado post-quirúrgico<sup>9,10</sup>.

El CA125 como método único de detección oportuna no es útil debido a la baja sensibilidad y especificidad, por lo que hoy en día se realizan diferentes estudios clínicos que incluyen el uso multimodal del CA125 en conjunto con ultrasonido transvaginal, monitoreo de cambios secuenciales en niveles seriados, y el uso de combinaciones de nuevos marcadores tumorales. Durante la terapia inicial se ha recomendado el uso del CA125 como un factor

pronóstico potencial, tanto en el tiempo preoperatorio como post-operatorio. En el tiempo preoperatorio, concentraciones de CA125 mayores a 65 U/mL han sido relacionadas a una peor supervivencia. Varios estudios han enfocado el uso del CA125 como un factor pronóstico de resultados quirúrgicos, con una probabilidad de lograr una cirugía óptima desde el 73% al 82% de los pacientes con niveles de CA125 preoperatorios menores a 500<sup>11,12</sup>.

### **1.2 Antecedentes:**

**Saygili U, et al** en 2008 investigaron el valor predictivo de los niveles séricos de Ca-125 para determinar la capacidad de citorreducción primaria óptima en pacientes con carcinoma epitelial de ovario avanzado, encontrando que la citorreducción óptima se obtuvo en 48 pacientes (52 %) utilizando el diámetro del más grande nódulo tumoral residual como menor de 1 cm, el valor más clínicamente adecuado de corte fue de 500 U / ml; cuarenta y siete pacientes (51 %) tuvieron niveles séricos preoperatorios de Ca- 125 niveles por debajo de 500 U/ml, la cirugía citorreductora óptima se realizó en 36 (77 %), de los 45 pacientes con niveles séricos de Ca-125 niveles mayores de 500 U/ml la cirugía de citorreducción óptima se logró en 12 (27 %) y las tasas de verdaderos y falsos positivos fueron 73 y 23 %, respectivamente. Concluyendo que los niveles séricos preoperatorios Ca- 125 pueden predecir los pacientes resecables óptimos, se necesitan estudios prospectivos más amplios para probar su capacidad de predicción; los ginecólogos oncólogos deberían evaluar la suma de todos los criterios hasta que se disponga de más datos<sup>13</sup>.

**Vorgias G,** en 2009, mediante un estudio de cohorte institucional para analizar si los niveles de Ca-125 preoperatorios para predecir citorreducción óptima en 426 pacientes con carcinoma avanzado de ovario, encontrando que los niveles preoperatorios de Ca -125 resultaron ser un predictor fiable de citorreducción óptima, la curva ROC fue de 0,89 lo que indica muy buena capacidad de discriminación; se encontró que niveles de 500 UI / ml tenían

mayor poder predictivo, la sensibilidad de Ca- 125 en ese nivel fue de 78.5 %, la especificidad fue de 89.6 %, el valor predictivo positivo 84.2 %, el valor predictivo negativo de 85.4 % y su precisión de 85 %, por otra parte, el cociente de probabilidad para la discriminación correcta entre citorreducción óptima y subóptima se redujo drásticamente a partir de 6 en el nivel de 500 UI / ml a 0.58 en el nivel de 600 UI / ml. Concluyendo que los niveles preoperatorios de Ca -125 son un buen predictor de la citorreducción óptima, el mejor umbral para esta predicción resulta ser de 500 UI / ml y estos pacientes pueden ser candidatos para el tratamiento con quimioterapia neoadyuvante, sin embargo, todos los hallazgos clínicos y radiológicos deben ser evaluados conjuntamente<sup>14</sup>.

**Modarres M**, en 2009-Irán, identificaron la capacidad de los niveles séricos preoperatorios de Ca-125 para predecir la posibilidad de una óptima citorreducción del tumor primario en el cáncer de ovario epitelial en 90 pacientes mediante un estudio prospectivo, encontrando que setenta pacientes (78 %) tenían estadio III o IV basado en un sistema de clasificación de la Federación Internacional de Ginecología y Obstetricia ( FIGO) para el carcinoma de ovario y la citorreducción óptima (diámetro más grande que se obtuvo fue inferior a 1 cm en tumores residuales) se dio en 44 pacientes (62.9%) con estadio III- IV, los niveles preoperatorios de Ca- 125 fueron inferiores a 450 U / ml, un valor predictivo positivo para la citorreducción óptima del 78%, pero un pobre valor predictivo negativo del 50 % por adelantado en los pacientes con carcinoma epitelial de ovario avanzado, el 78% fueron sometidos a citorreducción óptima, mientras que el 50 % de los pacientes con niveles preoperatorios de Ca -125 por encima de 450 U / ml eran todavía capaces de someterse a citorreducción óptima. Concluyendo que los niveles preoperatorios de Ca-125 no parecen ser un predictor fiable de citorreducción óptima<sup>15</sup>.

**Kang S, et al** en 2010 mediante un metaanálisis de búsqueda bibliográfica, determinaron la capacidad de tratamiento previo de los niveles de Ca- 125 para predecir citorreducción óptima en el cáncer de ovario avanzado en 2192 pacientes; encontrando que la tasa de citorreducción óptima agrupado y la media de la mediana de los niveles de Ca - 125 fueron 53.7 % y 580 U/ml, respectivamente, en el punto de corte de 500 U/ml, la sensibilidad y la especificidad fueron del 68.9% y 63.2 %, respectivamente, los cocientes de probabilidad positivo y negativo fueron 1.87 y 0.49, los niveles de Ca- 125 > 500 U/ml mostraron una fuerte asociación con el riesgo de citorreducción subóptima con una OR de 3.69. Concluyendo que el análisis actual indica que el Ca- 125 es un fuerte factor de riesgo de citorreducción subóptima y se puede aplicar en la consejería pre y planificación del tratamiento, sin embargo, también muestra que Ca- 125 carece de la capacidad para predecir con precisión la citorreducción óptima<sup>16</sup>.

**Furukawa N, et al**, en 2013 mediante un estudio retrospectivo en 75 pacientes evaluaron los cambios en los valores predictivos de corte de Ca-125 para la cirugía reductora escalonada completa después de la quimioterapia neoadyuvante con características de análisis del receptor; encontrando que la cirugía reductora escalonada completa se logró en 46 (61.3%) pacientes y no completas se observó en 29 (38.7 %), la mediana de nivel pre –quimioterapia neoadyuvante de Ca- 125 fue de 639 U/ml en el grupo con cirugía reductora escalonada completa y 1.427 U/ ml en el grupo de cirugía reductora escalonada no completa; la mediana del nivel de Ca- 125 pre –cirugía reductora escalonada fue de 15 U/ml en el grupo completo y 53 U/ml en el grupo de no completa ( $p < 0.001$ ), se reveló que sólo los niveles pre –cirugía reductora escalonada de Ca- 125 fueron un predictor independiente, las probabilidades proporcionales de cirugía reductora escalonada no completa fue de 10.861 cuando el nivel pre –cirugía reductora escalonada de Ca- 125 fue mayor que 20 U/mL. Concluyendo que en la configuración de cirugía reductora escalonada después de quimioterapia neoadyuvante a base de platino para el cáncer de ovario avanzado, un nivel pre –cirugía reductora escalonada de Ca- 125 a

menor de 20 U/ml es un predictor independiente de cirugía reductora escalonada completa<sup>17</sup>

### **Justificación:**

Considerando que el cáncer de ovario es la neoplasia ginecológica más letal en nuestra población dado que no existe un método de despistaje validado ni efectivo y que su presentación clínica suele manifestarse en estadios avanzados de la enfermedad resulta necesario brindar la mejor estrategia terapéutica para obtener la curación definitiva de esta entidad y evitar las recidivas que son las que condicionan el pronóstico en estos pacientes; en este sentido la mejor estrategia para conseguirlo es la cirugía radical inicial conocida como citoreducción la cual se considera optima cuando logra la resección tumoral completa a nivel macroscópico; de esta manera resulta de interés para el cirujano oncólogo el poder predecir en que situaciones no será posible obtener una citoreducción optima con miras a brindar una opción de neoadyuvancia con quimioterapia para así intentar convertir una entidad potencialmente irresecable en una resecable y con mejores expectativas de sobrevida largo plazo; tomando en cuenta que en los últimos años se ha planteado el valor del marcador tumoral Ca 125 con la finalidad de predecir este desenlace y dado que no hemos identificado estudios similares en nuestro medio es que nos planteamos la siguiente interrogante:

### **2. FORMULACIÓN DEL PROBLEMA CIENTÍFICO:**

¿El marcador tumoral Ca 125 tiene valor como predictor de citoreducción optima en cáncer de ovario en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas?

### **3. HIPÓTESIS:**

#### **Hipótesis nula:**

El marcador tumoral Ca 125 no tiene valor como predictor de citoreduccion optima en cáncer de ovario en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

#### **Hipótesis alternativa:**

El marcador tumoral Ca 125 tiene valor como predictor de citoreducción optima en cáncer de ovario en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas.

### **4. OBJETIVOS:**

#### **4.1. OBJETIVO GENERAL**

Demostrar que el marcador tumoral Ca 125 tiene valor como predictor de citoreducción optima en cáncer de ovario en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas

#### **4.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar el punto de corte del marcador tumoral Ca 125 con mayor valor como predictor de citoreducción optima en cáncer de ovario.

Determinar la sensibilidad, especificidad que el marcador tumoral Ca 125 como predictor de citoreducción optima en cáncer de ovario.



Determinar el valor predictivo positivo y negativo que el marcador tumoral Ca 125 como predictor de citoreducción óptima en cáncer de ovario.

Determinar la exactitud del marcador tumoral Ca 125 como predictor de citoreducción óptima en cáncer de ovario.

## **5. MATERIAL Y MÉTODOS**

### **5.1. MATERIAL:**

#### **5.1.1. Población diana:**

El presente estudio está compuesta por la población diana al total de pacientes con Cáncer de ovario atendidas en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009-2013.

#### **5.1.2. Población de estudio:**

Es aquella parte de la población diana que cumplan con los siguientes criterios de selección.

#### **Criterios de inclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de Cáncer de Ovario Epitelial
- Pacientes en quienes se haya realizado citoreducción.
- Pacientes en quienes se haya realizado dosaje de Ca 125 preoperatorio.
- Pacientes en quienes en cuyas historias clínicas se precise el estadio tumoral.

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con Cáncer de Ovario no Epitelial.
- Pacientes con hepatopatías crónicas.
- Pacientes con derrame pleural, pleuritis, derrame pericárdico, pericarditis.
- Pacientes con patología de útero y trompa uterina: miomas, endometriosis, salpingitis.

**5.1.3. MUESTRA:****Unidad de Análisis:**

Es cada uno de los pacientes con Cáncer de ovario atendidas en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009-2013 y que cumplan los criterios de inclusión y exclusión respectivos.

**Unidad de Muestreo:**

Es la historia clínica de cada uno de los pacientes que conforman la unidad de análisis.

**Tamaño muestral:**

Para la determinación del tamaño de muestra se utilizó la siguiente formula (21):

$$n_0 = \frac{Z^2 \alpha pe qe}{E^2}$$

Donde:

$n_0$ : Tamaño inicial de muestra.

$Z\alpha$ : Coeficiente de confiabilidad; el cual es de 1.96 para un nivel de confianza de 95% para la estimación.

pe: Incidencia estimada según revisión bibliográfica de la variable en estudio (estadios avanzados de Ca de Ovario) :  $0.05^2$ .

qe = 1-pe

peqe: Variabilidad estimada.

E: Error absoluto o precisión. En este caso se expresará en fracción de uno y será de 0.04 (4%).

OBTENEMOS:

$$n_0 = \frac{(1.96)^2 (pe) (qe)}{(0.05)^2}$$

$$n_0 = 64$$

## 6. DISEÑO DE INVESTIGACION:

### 6.1. Tipo de estudio

El presente estudio correspondió a un diseño observacional, retrospectivo, analítico, tipo estudio de pruebas diagnósticas.

### 6.2. Diseño específico

		CITOREDUCCION OPTIMA EN CANCER OVARICO	
		SI	NO
CA 125 ELEVADO	SI	a	B
	NO	c	D

**Sensibilidad:**  $a/a+c$

**Especificidad:**  $d/b+d$

**VPP:**  $a/a+b$

**VPN:**  $d/c+d$

### 6.3. Descripción de variables y escalas de medición:

VARIABLE	TIPO	ESCALA	INDICADORES	INDICES
<b>DEPENDIENTE:</b>  Cito reducción optima en cáncer ovárico	Cualitativa	Nominal	Historia clínica	Si - No
<b>INDEPENDIENTE:</b>  Marcador tumoral Ca 125	Cuantitativa	Continua	Historia clínica	UI/ ml

#### **6.4. DEFINICIONES OPERACIONALES:**

**6.4.1 Citoreducción óptima en cáncer ovárico:** Se considera una citoreducción óptima cuando hay ausencia de enfermedad residual macroscópica posterior a la cirugía<sup>6</sup>.

**6.4.2.Ca 125:** Se tomo en cuenta el valor preoperatorio de este marcador tumoral previo a cualquier estrategia terapéutica utilizada incluyendo la citoreducción<sup>16</sup>.

#### **7. PROCESO DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN:**

Se identificaron las historias clínicas de los pacientes con Cáncer de Ovario atendidos en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013 y expuestos a citoreducción.

Se solicitó el permiso correspondiente para realizar la búsqueda de las historias clínicas.

1. Se realizó la captación de información del archivo de aquellas historias que cumplan los criterios de selección por la técnica de muestreo aleatorio simple; hasta completar el tamaño muestral requerido.
2. Se recogieron los datos pertinentes correspondientes a las variables en estudio las cuales se incorporaran en la hoja de recolección de datos. (Ver Anexo 1)
3. Se continuó con el llenado de la hoja de recolección de datos hasta completar el tamaño de la muestra de estudio.
4. Se recogió la información de todas las hojas de recolección de datos con la finalidad de elaborar la base de datos y proceder a realizar el análisis respectivo.

## **8. PROCESAMIENTO Y ANÁLISIS DE LA INFORMACIÓN:**

El procesamiento de la información fue automático y se utilizó una computadora Pentium IV con Windows 7 Home Premium y el Paquete estadístico SPSS-20.0

El registro de datos que estuvieron consignados en las correspondientes hojas de recolección fueron procesados utilizando el paquete estadístico SPSS-20.0 los que luego fueron presentados en cuadros de entrada simple y doble, así como en gráficos de relevancia.

### **8.1. Estadística Descriptiva:**

Se obtuvieron datos de distribución de frecuencias para las variables analizadas en forma cualitativa. Se obtuvieron las medidas de tendencia central y medidas de dispersión para las variables analizadas en forma cuantitativa.

### **8.2. Estadística analítica:**

Se aplicó el test de chi cuadrado para establecer la relación entre Ca 125 y el desenlace citoreducción óptima, con distintos puntos de corte.

Si la posibilidad de equivocarse es menor al 5% ( $p < 0.05$ ) se asume resultados significativos.

### **8.3. Estadígrafo de estudio:**

Se determinó la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo para diferentes valores del marcador tumoral; para encontrar el de mayor validez predictora de la presencia de estadios avanzados de cáncer ovárico (mejor punto de corte). Se realizó el cálculo de la curva ROC para determinar la exactitud predictora del marcador tumoral en estudio.

## **9. ASPECTOS ÉTICOS:**

El estudio contó con la autorización del comité de Investigación y Ética del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas y de la Universidad Particular Antenor Orrego. Por ser un estudio de pruebas diagnósticas en donde solo se recogieron datos clínicos de las historias de los pacientes; se tomó en cuenta la declaración de Helsinki II (Numerales: 11,12,14,15,22 y 23)<sup>19</sup> y la ley general de salud (Titulo cuarto: artículos 117 y 120)<sup>20</sup>.

### III. RESULTADOS

**Tabla N° 01. Características de los pacientes incluidos en el estudio del Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**

<b>Características</b>	<b>Citoreducción optima (n=32)</b>	<b>Sin citoreducción optima (n=32)</b>
<b>Edad (Años):</b>		
<b>Promedio:</b>	54.26	52.74
- <b>Mínimo</b>	39	42
- <b>Máximo</b>	73	70
<b>Grado de paridad:</b>		
<b>Promedio:</b>	1.9	2.4
- <b>Mínimo</b>	1	1
- <b>Máximo</b>	4	4

FUENTE: INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS-

Archivo de historias clínicas: 2014.



**Tabla N° 02: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción óptima con un punto de corte de 300 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**

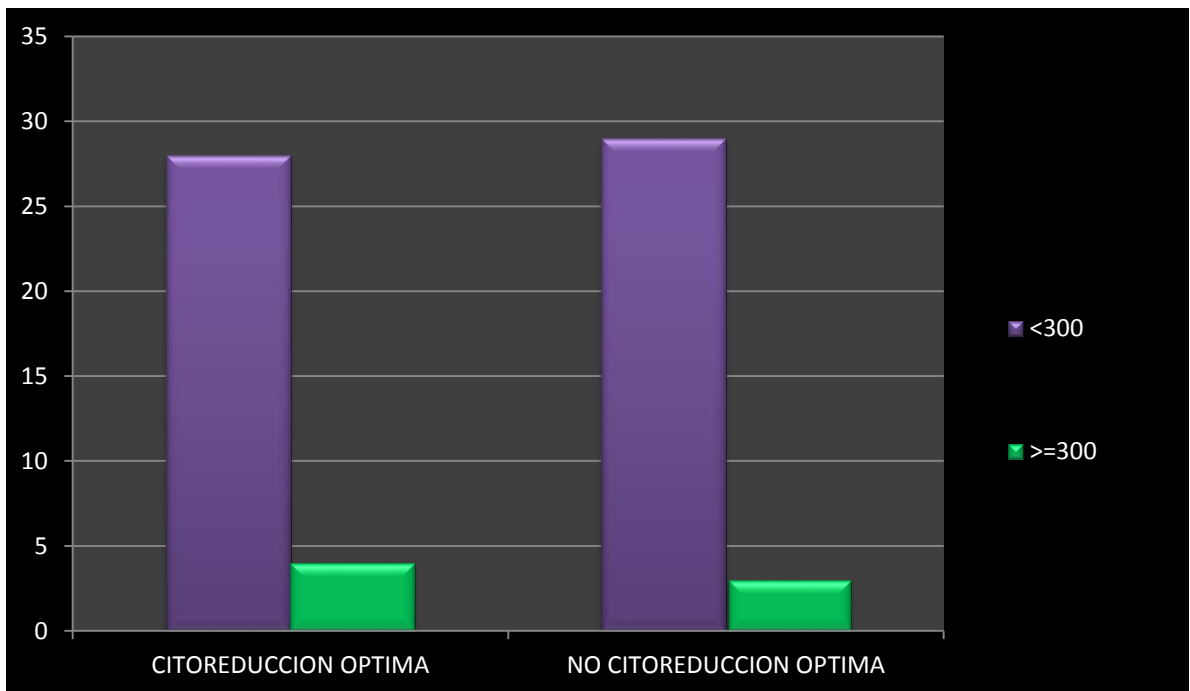
<b>Ca 125</b>	<b>Citoreducción óptima</b>		<b>Total</b>
	<b>Si</b>	<b>No</b>	
<b>&lt;300</b>	28	29	<b>57</b>
<b>&gt;=300</b>	4	3	<b>7</b>
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>64</b>

FUENTE: INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS-

Archivo de historias clínicas: 2014.

- Sensibilidad: 88%
- Especificidad: 9%
- Valor predictivo positivo: 49%
- Valor predictivo negativo: 43%
- Chi Cuadrado: 0.268
- $p > 0.05$ .

**Grafico N° 01: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción óptima con un punto de corte de 300 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**



El valor de Ca 125 fue menor de 300 UI /dl en 28 pacientes con citoreducción óptima y en 29 pacientes citoreducción no óptima.

**Tabla N° 03: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción optima con un punto de corte de 400 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**

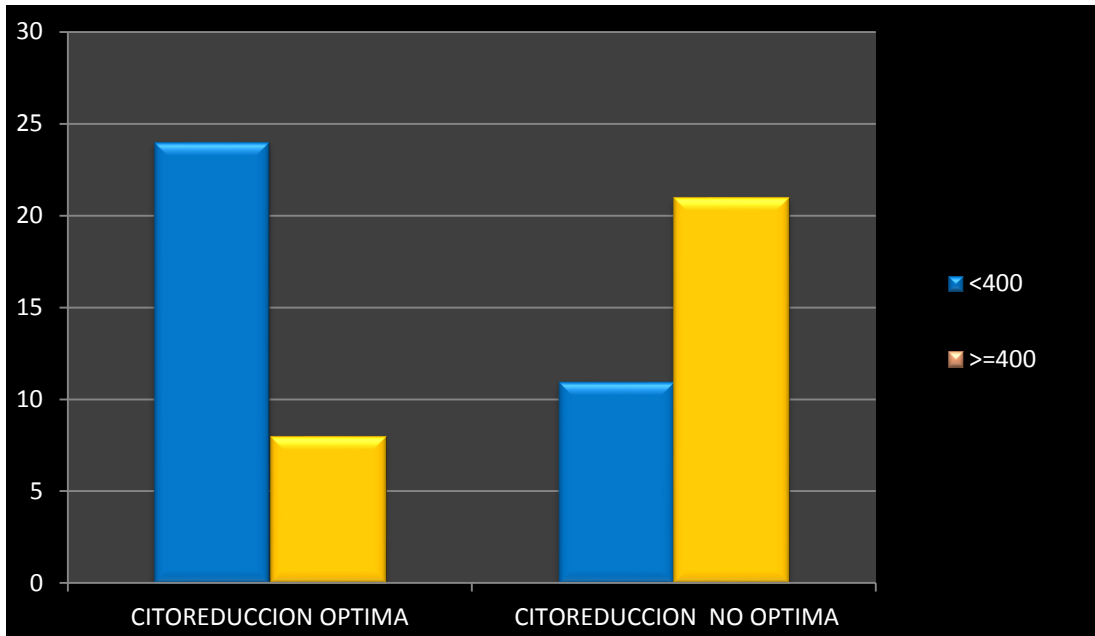
Ca 125	Citoreducción optima		Total
	Si	No	
<400	24	11	35
>=400	8	21	29
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>64</b>

FUENTE: INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS-

Archivo de historias clínicas: 2014.

- Sensibilidad: 75%
- Especificidad: 66%
- Valor predictivo positivo: 69%
- Valor predictivo negativo: 72%
- Chi Cuadrado: 14.12
- $p < 0.01$ .

**Grafico N° 02: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción óptima con un punto de corte de 400 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**



El valor de Ca 125 fue menor de 400 UI /dl en 24 pacientes con citoreducción óptima y en 11 pacientes citoreducción no óptima.

**Tabla N° 04: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción optima con un punto de corte de 500 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**

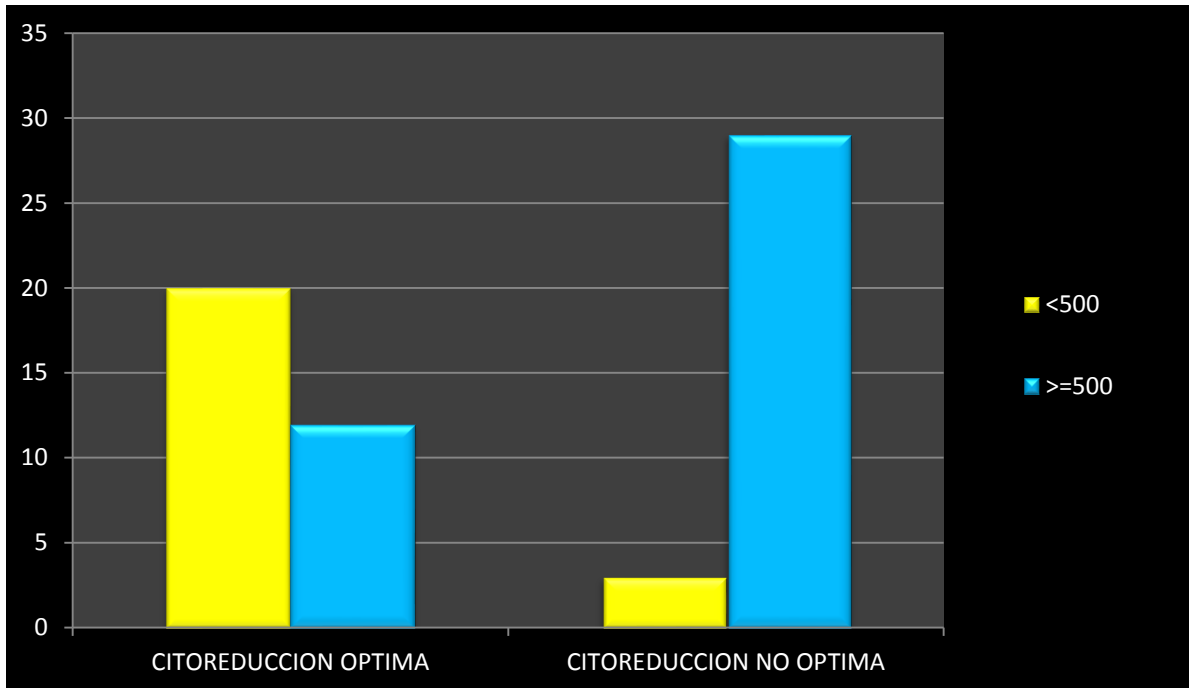
Ca 125	Citoreducción optima		Total
	Si	No	
<500	20	3	23
>=500	12	29	41
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>64</b>

FUENTE: INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS-

Archivo de historias clínicas: 2014.

- Sensibilidad: 63%
- Especificidad: 91%
- Valor predictivo positivo: 87%
- Valor predictivo negativo: 71%
- Chi Cuadrado: 48.91
- $p < 0.01$ .

**Grafico N° 03: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción óptima con un punto de corte de 500 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**



El valor de Ca 125 fue menor de 500 UI /dl en 20 pacientes con citoreducción óptima y en 3 pacientes citoreducción no óptima.

**Tabla N° 05: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción optima con un punto de corte de 600 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**

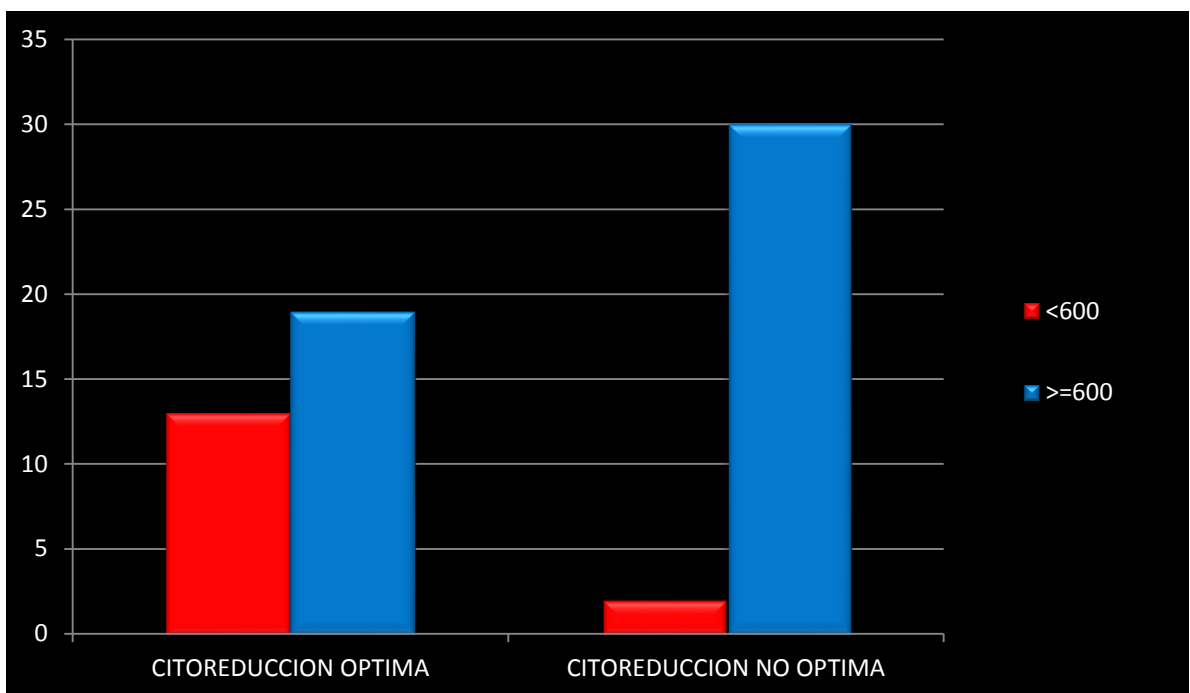
Ca 125	Citoreducción optima		Total
	Si	No	
< 600	13	2	15
>=600	19	30	49
<b>Total</b>	<b>32</b>	<b>32</b>	<b>64</b>

FUENTE: INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS-

Archivo de historias clínicas: 2014.

- Sensibilidad: 41%
- Especificidad: 94%
- Valor predictivo positivo: 87%
- Valor predictivo negativo: 61%
- Chi Cuadrado: 35.18
- $p < 0.01$ .

**Grafico N° 04: Valor del Ca 125 como predictor de citoreducción óptima con un punto de corte de 600 UI /ml Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas durante el periodo 2009 – 2013:**



El valor de Ca 125 fue menor de 600 UI /dl en 13 pacientes con citoreducción óptima y en 2 pacientes citoreducción no óptima.



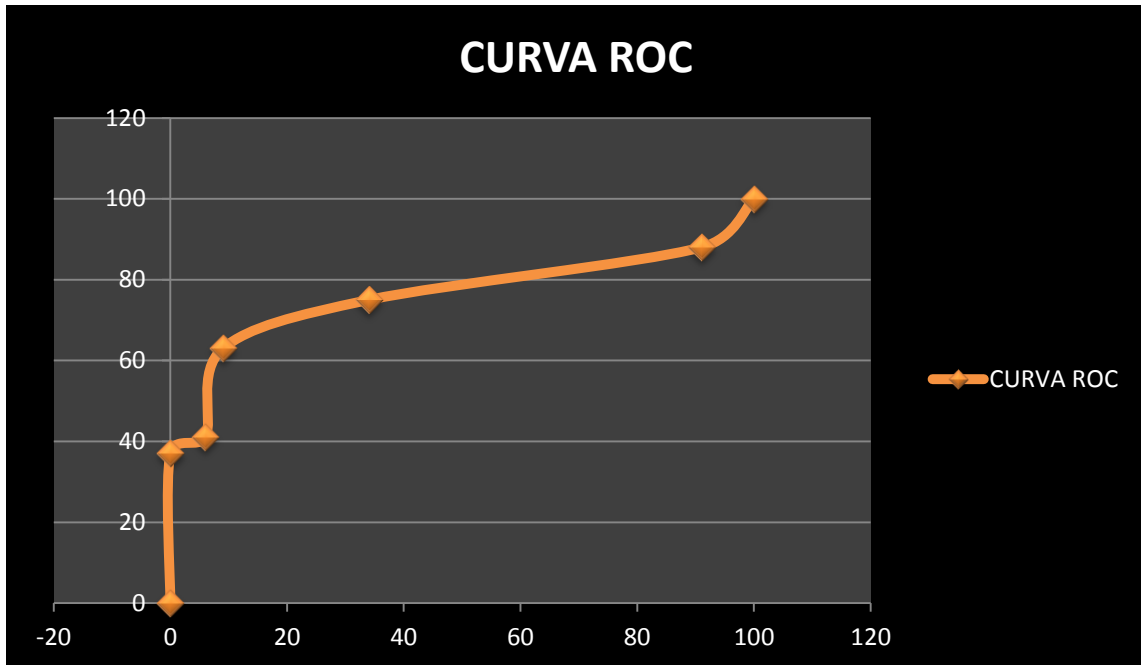
**TABLA 6: Valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferentes puntos de corte del Ca 125:**

Punto de Corte	1- Especificidad	Sensibilidad
200	100	100
300	91	88
400	34	75
500	9	63
600	6	41
700	0	37
800	0	0

FUENTE: INSTITUTO REGIONAL DE ENFERMEDADES NEOPLASICAS-

Archivo de historias clínicas: 2014.

**GRAFICO 5: Curva trazada utilizando los diferentes valores de sensibilidad y del complemento de la especificidad según los diferente puntos de corte del Ca 125:**



**CURVA ROC: 0.85**

Significa que un paciente seleccionado aleatoriamente del grupo con citoreducción optima tendrá en el 85% de las veces un valor del Ca 125 menor respecto a un paciente elegido al azar del grupo de pacientes con citoreducción no óptima.

- Valores entre 0,5 y 0,69: Exactitud baja para la prueba en estudio.
- Valores entre 0,7 y 0,89: Exactitud intermedia para la prueba en estudio.
- Valores mayores de 0,9: Exactitud alta para la prueba en estudio.

#### IV. DISCUSIÓN

En el primer cuadro, podemos observar algunos datos representativos de los grupos en estudio respecto a ciertas variables intervinientes en la presente investigación; cabe resaltar que la totalidad de la población estudiada como correspondía fue dividida en 2 grupos según el desenlace final y el contexto quirúrgico específico para todas ellas fue la citoreducción; 32 pacientes con cáncer de ovario y citoreducción óptima y 32 pacientes con cáncer de ovario y citoreducción no óptima; respecto al éxito de la intervención quirúrgica esto fue verificado tomando en cuenta la información registrada por el médico tratante quien llevo a cabo la intervención y llego a registrar los pormenores de la misma en el reporte operatorio correspondiente en donde se precisa el grado de resección alcanzado y en relación a la otra condición esta se corresponde con el valor del Ca 125 un marcador tumoral que se solicita de manera rutinaria en paciente con diagnostico probable de cáncer de ovario y que se determina preoperatoriamente estando su valor precisado en el expediente clínico correspondiente.

Respecto a la variable edad; observamos una distribución uniforme de la misma en ambos grupos lo que se pone de manifiesto al observar los promedios de edades en ambos (54.26 y 52.74 años) con una diferencia mínima entre los promedios y los rangos de valores entre los cuales se ubicaron fue bastante similar. En cuanto al grado de paridad se parecía que los promedios en este caso también fueron bastante similares; de 1.9 y 2.4 en ambos grupos de estudio; estas observaciones respecto a estas variables intervinientes; resultan un criterio a tomar en cuenta para afirmar que ambos grupos presentaban homogeneidad, condición de suma importancia al realizar un estudio analítico y comparativo.

A partir del segundo cuadro se inicia la valoración del marcador tumoral con un valor de 300, encontrando para este referente valores de

sensibilidad y valor predictivo positivo de 88% y 49% respectivamente siendo los valores de especificidad y valor predictivo negativo los más bajos con 9% y 43% respectivamente; valores que resultan bastante discretos como para considerarse un punto de corte utilidad en la práctica clínica y esto se verifica al realizar el cálculo del estadístico chi cuadrado donde no alcanza un valor suficientemente elevado para expresar significancia estadística respecto al riesgo de citoreducción óptima.

Con el siguiente valor del marcador tumoral se distribuye a las pacientes según un punto de corte de 400, encontrando una disminución en cuanto a la sensibilidad hasta 75% en tanto que se observa una notable elevación de la especificidad, valor predictivo positivo y negativo con 66%, 69% y 72% respectivamente, respecto al punto de corte anterior, siendo cifras mucho más útiles desde el punto de vista clínico en la predicción de citoreducción óptima, lo que se refleja en el análisis estadístico pues el valor calculado con esta distribución alcanza la significancia estadística requerida lo que le confiere utilidad para su aplicación rutinaria.

Posteriormente al distribuir a los pacientes tomando en cuenta un punto de corte de 500 encontramos en esta ocasión una caída del valor de la sensibilidad y del valor predictivo negativo hasta 63% y 71% respectivamente, en tanto que la especificidad y el valor predictivo positivo ascienden hasta 91% y 87%, encontrando una inversión en los valores de estos parámetros respecto a la primera distribución estudiada, que expresan un importante valor de utilidad para este punto de corte con la mayor significancia estadística, pudiendo concluir tras este análisis que desde el punto de vista clínico y estadístico el corte de 500 es el que ofrece mayor valor en la predicción de citoreducción óptima pues la especificidad y el valor predictivo positivo más altos garantiza la función de cribado en los pacientes.

El cálculo de la curva ROC para el índice; es una representación gráfica y aritmética sobre la exactitud diagnóstica o predictora diseñada tomando como

referencia los valores de las sensibilidades y los complementos de los valores de la especificidad de los diferentes puntos de corte plasmados en el eje de ordenadas y abscisas; lo que permite el diseño de una curva que delimita un área cuyos valores oscilan desde el cero hasta la unidad y que mientras mayor es, más posibilidades hay de que un paciente seleccionado aleatoriamente del grupo de pacientes con citoreducción óptima tenga valores del marcador tumoral inferiores a los del paciente elegido al azar del grupo con citoreducción óptima y la posibilidad de que esto suceda es 85% con una exactitud predictiva intermedia.

En relación a los referentes bibliográficos identificados podemos observar la serie de **Saygili U, et al** en 2008 en Turquía quienes investigaron el valor predictivo de los niveles séricos de Ca-125 para determinar la capacidad de citoreducción primaria óptima en pacientes con carcinoma epitelial de ovario avanzado, encontrando que el valor más clínicamente adecuado de corte fue de 500 U / ml; cuarenta y siete pacientes (51 %) tuvieron niveles séricos preoperatorios de Ca- 125 niveles por debajo de 500 U/ml, y las tasas de verdaderos y falsos positivos fueron 73 y 23 %, respectivamente. Concluyendo que los niveles séricos preoperatorios Ca- 125 pueden predecir los pacientes resecables óptimos<sup>13</sup>.

En este caso el estudio de referencia se corresponde con una realidad poblacional con características bastante diferentes a la nuestra por ser un país oriental desarrollado siendo una publicación de más de 5 años de antigüedad a través de una estrategia de análisis común a la nuestra y en relación a las variables de interés podemos observar coincidencia en cuanto al punto de corte de utilidad para el marcador tumoral en estudio y lo mismo en cuanto al perfil de valores el cual se acerca bastante a lo descrito en nuestra serie.

Resultan también de utilidad las conclusiones a las que llega **Vorgias G**, en 2009 en Grecia quien mediante un estudio de cohorte institucional para analizar si los niveles de Ca-125 preoperatorios para predecir citorreducción

óptima en 426 pacientes encontrando que la curva ROC fue de 0,89 lo que indica muy buena capacidad de discriminación; se encontró que niveles de 500 UI / ml tenían mayor poder predictivo, la sensibilidad de Ca- 125 en ese nivel fue de 78.5 %, la especificidad fue de 89.6 %, el valor predictivo positivo 84.2 %, el valor predictivo negativo de 85.4 % <sup>14</sup>.

En este caso el referente desarrolla su análisis en un contexto poblacional con elementos bastante disimiles a la de nuestra investigación por ser un país desarrollado europeo con evidentes diferencias socioeconómicas, demográficas y sanitarias, siendo una publicación más reciente y que toma en cuenta un tamaño muestral claramente mayor que en nuestro caso observamos coincidencia en cuanto al grado de exactitud diagnostica que en nuestra serie también correspondió con un nivel intermedio y así como un interesante hallazgo en cuanto al punto de corte al cual se le asigna la mayor utilidad que fue el mismo observado en nuestra serie.

Mostramos también las tendencias expresadas por **Modarres M**, en 2009 en Irán quien identificó la capacidad de los niveles séricos preoperatorios de Ca-125 para predecir la posibilidad de una óptima citorreducción del tumor primario en el cáncer de ovario epitelial en 90 pacientes mediante un estudio prospectivo, encontrando que los niveles preoperatorios de Ca- 125 más adecuados fueron inferiores a 450 U / ml, un valor predictivo positivo para la citorreducción óptima del 78%, pero un pobre valor predictivo negativo del 50 % <sup>15</sup>.

En este caso el referente en mención desarrolla su análisis en una población con diferencias notorias como en lo que respecto a la condición socioeconómica y por ende la realidad sanitaria siendo una publicación reciente y que toma en cuenta un tamaño muestral muy aproximado al nuestro evidenciándose a través de un diseño de pruebas diagnósticas el valor del marcador tumoral con un punto de corte algo inferior que el identificado en nuestra serie; siendo los valores del perfil en este caso aceptables para la predicción del desenlace correspondiente y además cifras comunes a las de nuestro análisis con el mejor punto de corte

Interesa hacer referencia a las conclusiones que muestran **Kang S, et al** en 2010 en Korea quienes mediante un metaanálisis de búsqueda bibliográfica, determinaron la capacidad de tratamiento previo de los niveles de Ca- 125 para predecir citorreducción óptima en el cáncer de ovario avanzado en 2192 pacientes; encontrando que en el punto de corte de 500 U/ml, la sensibilidad y la especificidad fueron del 68.9% y 63.2 %, respectivamente, los niveles de Ca- 125 > 500 U/ml mostraron una fuerte asociación con el riesgo de citorreducción subóptima<sup>16</sup>.

Finalmente este estudio de referencia resulta de particular relevancia porque es el más reciente de los identificados; contemporáneo a nuestra valoración en donde sin embargo la estrategia de análisis pasa por ser una revisión de múltiples diseños observacionales como el nuestro y por lo mismo es de suponer que el tamaño muestral es considerablemente mayor y nuevamente identificamos 2 coincidencias importantes en cuanto a la asociación entre Ca 125 y la resección quirúrgica exitosa; por un lado la similitud respecto del punto de corte y luego en lo que respecta al perfil de valores calculados los cuales también se corresponden con los hallazgos de nuestra investigación.

## V. CONCLUSIONES

1. El valor de 500 UI /dl es el mejor punto de corte encontrado para el Ca 125 como predictor de citoreducción óptima en pacientes cáncer de ovario.
2. La sensibilidad, especificad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del Ca 125 con el punto de corte mencionado fue de 63%, 91%, 87%, 71% respectivamente.
3. La curva ROC para el Ca 125 como predictor de citoreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario fue de 0.85, correspondiéndole un grado de exactitud intermedia.
4. El Ca 125 tiene valor como predictor de citoreducción óptima en pacientes con cáncer de ovario.



## **VI. RECOMENDACIONES**

1. El Ca 125 constituye un examen auxiliar de fácil aplicación y acceso para la práctica clínica diaria de la mayoría de centros hospitalarios de nuestro medio y tomando en cuenta el valor predictor con significancia estadística encontrado en el presente estudio se recomienda usar como elemento clínico inicial de valoración o despistaje en los pacientes con cáncer de ovario y criterios de citoreducción.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1.-Sankaranarayanan R, Ferlay J. Worldwide burden of gynaecological cancer: the size of the problem. *Best VPrac Res Clin Obstret Gynaecol.* 2009; 20:207-225.
- 2.-Cannistra SA. 2010. Cancer of the ovary. *N Engl J Med* 351:2519-2529.
- 3.-Jelovac D, Armstrong DK. Recent progress in the diagnosis and treatment of ovarian cancer. *CA Cancer J Clin.* 2011;61(3):183-203.
- 4.-Morgan RJ, Alvarez RD, Armstrong DK. Ovarian cancer. *Clinical practice guidelines in oncology v.2.2010*, National Comprehensive Cancer Network (2010), pp. 766-794.
- 5.-FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Current FIGO staging for cancer of the vagina, fallopian tube, ovary, and gestational trophoblastic neoplasia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;105(1):3-4.
- 6.-Cantu de Leon D. Cirugia Citorreductora Secundaria. *Cancerologia;* 2010; 2(Supl. 1): s43-s46.
- 7.-Cotte E, Passot G, Gilly FN, Glehen O. Selection of patients and staging of peritoneal surface malignancies. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(1):31-35.
- 8.-Bast RC Jr. Status of tumor markers in ovarian cancer screening. *J Clin Oncol.* 2009, 15; 21:200-205.
- 9.-Gadducci A, Cosio S, Fanucchi A, et al The predictive and prognostic value of serum CA 125 halflife during paclitaxel/platinum-based chemotherapy in patients with advanced ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2009; 93: 131-136.

- 10.-Riedinger JM, Wafflart J, Ricolleau G, et al. CA 125 half-life and CA 125 nadir during induction chemotherapy are independent predictors of epithelial ovarian cancer outcome: results of a French multicentric study. *Ann Oncol.* 2009, 17: 1234-1238.
- 11.-Markman M. Normal CA-125 and the risk of progression in ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2009 Jul 10;24:3310; author reply 3310-3311.
- 12.-Santillan A, Garg R, ZahuraK ML, et al. Risk of epithelial ovarian cancer recurrence in patients with rising serum CA-125 levels within the normal range. *J Clin Oncol.* 2010; 23: 9338-9343.
- 13.-Saygili U. Guclu S. Uslu T. Erten O. Demir N. Onvural A. Can serum CA-125 levels predict the optimal primary cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma?.2008; 86(1): 57-61.
- 14.-Vorgias G. Iavazzo C. Savvopoulos P. Myriokefalitaki E. Katsoulis M. Kalinoglou N. Akrivos T. Can the preoperative Ca-125 level predict optimal cytoreduction in patients with advanced ovarian carcinoma? A single institution cohort study. 2009; 112(1): 5-11.
- 15.-Modarres M. Ghaemmaghami F. Ansariipoor S. Shariat M. Can preoperative ca-125 predict resectability of tumor in patients with advanced epithelial. *Irán-* 2009; 42(6): 419-423.
- 16.-Kang S. Kim T. Nam B. Seo S. Kim B. Bae D. Parque S. Preoperative serum CA-125 levels and risk of suboptimal cytoreduction in ovarian cancer: a meta-analysis. 2010; 101(1):7-13.
- 17.-Furukawa N. Sasaki Y. Shigemitsu A. Akasaka J. Kanayama S. Kawaguchi R. Kobayashi H. CA-125 cut-off value as a predictor for complete interval debulking surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer. 2013; 24(2): 5-141.

18. Kleinbaum DG. Statistics in the health sciences: Survival analysis. New York: Springer-Verlag publishers; 1996.p78.

19.-Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Adoptada por la 18 Asamblea Médica Mundial, Helsinki, Finlandia, junio de 1964 y enmendada por la 29 Asamblea Médica Mundial, Tokio, Japón, octubre de 1975, la 35 Asamblea Médica Mundial, Venecia, Italia, octubre de 1983 y la 41 Asamblea Médica Mundial, Hong Kong, septiembre de 1989.

20.-Ley general de salud. N° 26842. Concordancias: D.S.N° 007-98-SA. Peru :20 de julio de 1997.

**ANEXO N° 01**

“Valor del marcador tumoral Ca 125 como predictor de cito reducción optima en  
Cáncer de Ovario en el Instituto Regional de Enfermedades Neoplásicas”

**FICHA DE RECOLECCION DE DATOS**

Fecha..... N° .....

**I. DATOS GENERALES:**

1.1. Número de historia clínica: \_\_\_\_\_

1.2. Nombres y apellidos:

\_\_\_\_\_

1.3. Edad: \_\_\_\_\_ años

**II. EXAMENES AUXILIARES:**

Ca 125

preoperatorio:.....

Ecografía abdomino

pélvica:.....

**III. ESTADIO TUMORAL:**

.....

.....